

(ven E to klaks)

Generisk navn: Venetoklaks

Synonymer: ABT-199, GDC-0199, RG7601

Handelsnavn: Venclexta™, Venclexto™, Venclyxto™

Legemiddeltype:

Venetoklaks er en målrettet behandling, et antineoplastisk legemiddel, og en antagonist av BCL-2 (B-cellelymfom-2) (hvis du vil ha mer informasjon, se **Hvordan virker Venetoklaks** nedenfor). For å finne ut mer om målrettede behandlinger og signalhemmere til B-cellesignalisering gå til <https://iwmf.com/publications/> for IWMMF-behandlingsalternativsveiledningen som inkluderer forklaringer av disse legemidlene.

Hvordan virker Venetoklaks, og hvilke tilstander behandles med dette legemiddelet:

Hver enkelt målrettet behandling er unik, men felles for dem alle er at de hindrer kreftcellenes evne til å vokse, dele seg, reparere seg, dø, og/eller kommunisere med andre celler. Forskere identifiserer bestemte egenskaper hos kreftceller som skiller seg ut fra normale celler. Denne kunnskapen brukes til å lage en målrettet behandling som angriper kreftceller med minimal eller ingen skade på friske celler, noe som gir færre bivirkninger.

Normale celler lever i en viss tid og dør deretter gjennom en prosess kalt apoptose. Normal apoptose sørger for at det totale celleantallet («populasjonen») er det riktige antallet og at det ikke er for mange celler. Hos noen krefttyper er celledød (apoptose) forsinket. Hvis kreftceller ikke dør til rett tid, kan ikke kroppen kvitte seg med dem. Resultatet er for mange kreftceller.

Celledød (apoptose) er en skjør balanse. Du vil ikke gjøre for mye eller for lite. For best å regulere det riktige nivået av celledød har normale celler regulerende proteiner som øker celledød og andre regulerende proteiner som reduserer celledød. Disse regulerende proteinene må være til stede i nøyaktig riktig mengde. Et av de normale celleproteinene som reduserer celledød (apoptose) er BCL-2. Når det er for mye BCL-2, reduseres celledød og resultatet er for mange celler.

Hos enkelte krefttyper, inkludert WM, har kreftcellene for mye BCL-2. Overfloden av BCL-2 forårsaker en reduksjon i celledød, noe som fører til en overdrevent stor populasjon av WM-celler. Hvis BCL-2 kan reduseres eller inaktiveres, kan det riktige nivået av celledød gjenopprettes, og den store populasjonen av WM-celler kan reduseres.

Venetoklaks er en målrettet behandling med små molekyler som motvirker BCL-2 og dermed gjenoppretter og fremmer apoptose (celledød) i WM-cellen. Venetoklaks kan komme inn i WM-cellen og binde seg til BCL-2, et anti-apoptisk protein. Ved å blokkere BCL-2 gjenoppretter venetoklaks normal apoptose (celledød) hos kreftcellene.

Flere studier har demonstrert at både B-celler og plasmaceller i WM-pasienter har en overekspressjon av BCL-2, sammenlignet med friske pasienter. Dessuten viser pasienter med WM at denne overekspressjonen av BCL-2 skjer uavhengig av mutasjonsstatusen til MYD88 eller CXCR4, noe som tyder på at dette er en uavhengig patofysiologisk mekanisme.

Venetoklaks har fått godkjenning av US Food and Drug Administration (FDA) til bruk hos pasienter med kronisk lymfatisk leukemi (KLL), småcellet lymfocytært lymfom (SLL) og akutt myelogen leukemi (AML). Det bør merkes at når et legemiddel har blitt godkjent for én type bruk, vil leger kunne beslutte å bruke det samme legemiddelet for andre problemer hvis dette er noe de tror vil hjelpe. Dette kalles å bruke et legemiddel «off label» (legemiddelbruk utenfor godkjent indikasjon), og det foregår kliniske studier med venetoklaks som monoterapi og i kombinasjon med ibrutinib hos pasienter med WM.

Mange behandlinger som brukes for WM, slik som rituximab, bortezomib, karfilzomib, og bendamustin, har ikke blitt formelt godkjent av FDA for WM. Derimot er bruken av disse behandlingene støttet av prospektiv data, som har blitt utgitt i tidsskrifter etter å ha blitt kritisk gjennomgått og fagfellevurdert, og inkludert i retningslinjene til National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®) og konsensuspanelet til International Waldenström's Macroglobulinemia Workshop. Selv om det ikke er kategorisert som en foretrukket kur i NCCN®-retningslinjene, er venetoklaks oppført som en av de andre anbefalte kurer for pasienter som tidligere er behandlet med WM (NCCN-retningslinjer, versjon 2.2022, 7. desember 2021).

Venetoklaks har blitt studert i et multisenter, forestående fase 2-forsøk av residitiv/refraktær VM, der det har vist lovende resultater, med en samlet responsrate på 84 %, en stor responsrate på 81 % og en svært god delvis responsrate på 19 %. Den store responsraten var lavere hos refraktær kontra residitiv sykdom (50 % vs. 95 %). Den gjennomsnittlige oppfølgingstiden var 33 måneder, og den progresjonsfrie overlevelsen var 30 måneder. (For definisjoner av disse responskategoriene, gå til <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bjh.12102>). Det er verdt å merke seg at CXCR4-mutasjoner—som kan redusere responsen på ibrutinib—ikke påvirker behandlingsrespons eller progresjonsfri overlevelse. Den eneste gjentakende alvorlige og uønskede bivirkningen var nøytropeni, med en lavere tilstedeværelse av nøytrofiler enn normalt (45 %). En nøytrofil er en type hvite blodlegemer som bidrar til å bekjempe bakterieinfeksjon. Denne bivirkningen inkluderte en episode med febril nøytropeni, merkbart gjennom feber sammen med nøytropeni. Ingen dødsfall ble rapportert hos de 32 pasientene i løpet av studien. Halvveis i dette kliniske forsøket fant man at venetoklaks var en aktiv og tolererbar terapi hos pasienter med tidligere behandlet av WM, uavhengig av tidligere eksponering for BTK-hemmere, som ibrutinib, ascalabrutinib eller zanubrutinib. Det var ingen episoder med klinisk tumorlysesyndrom (se forklaring nedenfor under **Venetoklaks-bivirkninger**), immunglobulin M flare, nevropati, sekundære krefttyper eller hjertearytmier (en tilstand der hjertet slår med en uregelmessig eller unormal rytme) forbundet med venetoklaks-terapi.

Basert på lovende resultater sett med kombinasjonen ibrutinib og venetoklaks hos CLL-pasienter, er en fase 2-studie som bruker denne kombinasjonen ved behandling av WM-pasienter med MYD88-mutasjon påbegynt. Begge legemidler administreres i en fast varighet på to år, med fire års oppfølging. Det

ønskede utfallet er at denne kombinasjonen vil eliminere majoriteten av ondsinnede celler i beinmargen og resultere i en behandlingsrespons som gjør at pasienter kan ha en langvarig behandlingspause. Andre generasjons BCL-2-inhibitorer er nå under utvikling.

Venetoklaks gis på følgende måte:

Venetoklaks er en monoterapi (ett legemiddel) gis i økende doser, opptil 800 mg daglig for pasienter som tidligere er behandlet med WM. Det er en tablett som tas gjennom munnen, og maksimal konsentrasjon nås 5-8 timer etter inntak. Tablettene bør svelges hele, daglig, og sammen med vann ved måltider slik at maten kan gi økt biotilgjengelighet. Venetoklaks administreres i økende doser over flere uker for å minimalisere mulige bivirkninger. Venetoklaks kommer i tabletter på 10, 50 og 100 mg. Tablettene må ikke knuses, deles eller oppløses i vann, da dette kan redusere plasmakonsentrasjonen i venetoklaks med opptil 50 %. De bør oppbevares ved romtemperatur. Pasienten skal ikke endre doseringen eller stoppe å ta legemiddelet uten råd fra lege. Dosen bør tas til omtrent samme tid hver dag. En forsinket dose av venetoklaks kan tas umiddelbart så lenge det er mindre enn åtte timer siden dosen skulle vært tatt. Den neste dosen kan deretter tas til normalt tidspunkt. Hvis venetoklaks-dosen er forsinket med over åtte timer, må du vente (ikke ta venetoklaks) og ta den neste dosen til normalt tidspunkt. Ikke ta mer enn én dose av venetoklaks på en dag. Ta kontakt med lege eller sykepleier, giftsentral eller skadestue umiddelbart hvis du har tatt for mye på én gang. **Du må ikke drikke grapefruktjuice eller spise grapefrukt, Seville-appelsiner (som ofte brukes i marmelade) eller stjernefrukt mens du tar venetoklaks. Disse matvarene kan øke mengden venetoklaks i blodet.** Andre legemiddelinteraksjoner inkluderer azolene antimykotika, konivaptan, klaritromycin, proteasehemmere, erytromycin, ciprofloxacin, diltiazem, dronedaron, verapamil, amiodaron, azitromycin, kaptopril, karvedilol, syklosporin, felodipin, quercetin, kinidin, ranolazin, tikagrelor, rifampicin, karbamazepin, fenytoin, johannesurt, bosentan, efavirenz, etravirin, modafinil, nafcillin, everolimus og sirolimus. Disse legemidlene bør ikke tas i lag med venetoklaks. Hvis warfarin brukes i lag med venetoklaks, anbefales det at man overvåker internasjonalt normalisert ratio (INR) hyppigere slik at økt blødning eller annen giftighet forårsaket av warfarin kan oppdages. Hvis venetoklaks må tas i lag med digoksin, bør digoksin tas minst seks timer før venetoklaks.

Mengden venetoklaks som foreskrives, avhenger av flere faktorer, inkludert allmenn helsetilstand, andre helseproblemer, absolutt nøytrofilitall (ANC, Absolute Neutrophil Count), eller andre legemidler som tas. Legen din vil bestemme dosen og planen din.

Bivirkninger ved Venetoklaks:

Bivirkningene ved venetoklaks og alvorlighetsgrad avhenger av hvor mye legemiddel som tas. Større doser kan gi alvorligere bivirkninger. De fleste kommer ikke til å oppleve alle bivirkningene på listen. Bivirkninger er ofte forutsigbare med hensyn til utbrudd, varighet og alvorlighetsgrad. De er nesten alltid reversible og blir borte etter at behandlingen stoppes. Det er ikke noen sammenheng mellom forekomsten av bivirkningene og legemiddelets effektivitet.

Følgende bivirkninger er vanlig (oppstår hos flere enn 30 % av pasientene) i pasienter som tar venetoklaks: lavt antall hvite blodlegemer som fører til økt infeksjonsrisiko slik som lungebetennelse, blodforgiftning (sepsis), diaré og kvalme.

Følgende bivirkninger er mindre vanlige (oppstår hos ca. 10-29 % av pasientene): anemi, blodplatemangel (økt blødningsrisiko), virusinfeksjon i øvre luftveier (forkjølelssymptomer), fatigue, høyt eller lavt kaliumnivå i blodet, feber, oppkast, hodepine, høyt fosfatnivå i blodet, forstoppelse, hoste, hevelser, ryggsmarter, pyreksi (forhøyet kroppstemperatur eller feber), og lungebetennelse.

Tumorlysesyndrom (TLS) er en alvorlig, men sjelden, bivirkning ved venetoklaks som vanligvis oppstår innen 24-48 timer av initiering av behandlingen og som kan oppstå som følge av behandlingen. Med behandling vil store mengder kreftlignende celler drepes innen kort tid. Disse cellene frigjør urinsyre, kalium og fosfor i blodomløpet, noe som kan føre til nyresvikt. Varsomhet kreves for å forhindre tumorlysesyndrom. **Mens du tar venetoklaks, må du drikke minst 2 til 2,5 l væske i døgnet, spesielt de to første døgnene før første dose, på dagen du tar den første dosen, og hver gang doseringen økes, med mindre noe annet blir bestemt av helseteamet. Det er viktig at leger og helsepersonell får beskjed umiddelbart hvis du opplever problemer med å urinere eller opplever uvanlige symptomer.**

Hva bør jeg fortelle helsepersonell før jeg tar denne medisinen?

Før du starter behandling med venetoklaks, må du sørge for at helsepersonell vet hvilke andre legemidler du tar. De må vite om du har noen av disse tilstandene: podagra, høye nivåer av urinsyre i blodet, nyresykdom, leversykdom, lave eller høye nivåer av kalium, fosfor eller kalsium i blodet, en uvanlig eller allergisk reaksjon på venetoklaks, andre medisiner, matvarer, fargestoffer eller konserveringsmidler. Mens du går på venetoklaks, må du ikke få noen form for immunisering eller vaksine uten at legen har godkjent det. Venetoklaks kan føre til redusert immunrespons til vaksinene. Levende, svekkede vaksiner bør ikke administreres før, under eller etter behandling frem til kroppen har gjenopprettet nivået av B-celler. Årsaken er at for lave B-cellenivåer kan føre til utilsiktede bivirkninger av en forbedret vaksine.

Gjelder både menn og kvinner: Bruk prevensjonsmidler og ikke forsøk å unnfange et barn (bli gravid) mens du tar venetoklaks. Årsaken er at dette kan føre til skade på fosteret. Bruk av kondom eller andre barrieremetoder anbefales under behandlingen og i minst én måned etter fullført behandling. Snakk med legen din om når det er trygt å bli gravid eller unnfange et barn etter behandling. Du må ikke gi bryst mens du tar dette legemiddelet på grunn av mulig utskilling av legemiddelet i morsmelken. Venetoklaks kan føre til problemer med fruktbarhet hos menn. Dette kan påvirke muligheten til å bli far. Snakk med legen eller sykepleieren din hvis du har bekymringer angående fruktbarhet. Informer alltid legen eller sykepleieren din hvis du merker noen uvanlige symptomer.

Når du skal kontakte lege eller annet helsepersonell:

Kontakt lege eller helsepersonell umiddelbart, dag eller natt, hvis du opplever noen av de følgende symptomene: feber på 38° C (100,5° F) eller høyere eller frysninger (begge er mulige tegn på infeksjon).

Kontakt helsepersonalet ditt innen 24 timer etter at du har opplevd følgende symptomer: kvalme (forstyrrer evnen til å spise og blir ikke bedre med foreskrevne legemidler), oppkast, diaré (4-6 hendelser i døgnet), spisevansker (av andre grunner enn kvalme) eller drikkevansker som varer i 24 timer eller tegn på dehydrering: trøtthet, tørste, tørr munn, mørk eller redusert mengde urin,

svimmelhet, det hvite i øyene blir gule, tegn på infeksjon (hoste uten slim, drenering av nesen, svie ved vannlating, rødhet eller hevelse, pussdannelse på steder der det har vært skader eller en incisjon), fatigue som forstyrrer den daglige aktiviteten (dusje, bade, lage mat osv.), hevelser, tegn på uvanlig blødning eller blåmerker, svart tjæreaktig avføring, blod i urinen, eller kraftig menstruasjonsblødning.

Tips til egenomsorg mens du er under behandling med Venetoklaks:

Infeksjonsrisikoen kan øke, så prøv å unngå store folkemengder og mennesker med forkjølelse, og meld straks fra til legen eller sykepleieren din om feber eller alle andre tegn på infeksjon. Vask hendene dine ofte. Ikke vær i kontakt med øynene dine eller innsiden av nesen din med mindre du har nettopp vasket hendene dine og har ikke rørt noe som helst i mellomtiden.

Hvis du opplever at kvalme blir et problem, bør du ta medisiner mot kvalme (antiemetika), som helseteamet ditt har foreskrevet, og spise små, hyppige måltider. Det kan også hjelpe å suge på pastiller eller tyggegummi.

Ta kontakt med legeteamet ditt før du planlegger tannlegebesøk.

Bruk en elektrisk barbermaskin for å minimere blødning. Unngå kontaktsport eller andre aktiviteter som kan føre til skader.

Unngå eksponering for sollys. Bruk solfaktor 15 (eller høyere) og klær som dekker for solen. Sørg for å få nok hvile og oppretthold et godt næringsinntak. Diskuter alle symptomer eller bivirkninger med helseteamet ditt. De kan skrive ut medikamenter og/eller foreslå andre løsninger som er effektive for å håndtere slike problemer.

Overvåkning og prøver mens du tar Venetoklaks:

Mens du tar venetoklaks, vil legeteamet ditt overvåke deg for mulige bivirkninger og sjekke responsen din på behandlingen. Det vil bli tatt regelmessige blodprøver for å følge blodtelling (CBC), og også funksjonen til andre organer (som nyrer og lever).

Anerkjennelser

IWMF anerkjenner de viktige bidragene til behandlingsretningslinjene som er drøftet her, som har blitt publisert av den internasjonale arbeidsgruppen for Waldenstrøms makroglobulinemi (IWWM, International Workshop for Waldenstrom Macroglobulinemia) og National Comprehensive Cancer Network (NCCN®). IWMF retter takk til Dr. Jorge J. Castillo, Dana Farber Cancer Institute, for hans revisjon av dette faktabladet.

Om IWMF

The International Waldenstrom's Macroglobulinemia Foundation (IWMF) er grunnlagt av pasienter og er en ideell 501(c)(3) organisasjon drevet av frivillige med en viktig visjon, "En verden uten WM", og et oppdrag som går ut på å "Støtte og gi opplæring til alle som er berørte av WM mens letingen etter en kur fortsetter."

Mer informasjon om Waldenstrøms makroglobulinemi og tjenestene og støtten som tilbys av IWMF og deres tilknyttede organisasjoner finnes på nettstedet vårt, www.iwmf.com.

IWMF er avhengig av donasjoner for å kunne utføre oppdraget sitt, og vi er takknemlige for din støtte. Stiftelsen har et forretningskontor på adressen 6144 Clark Center, Ave., Sarasota, FL 34238. Kontoret kan kontaktes på telefonnr. 941-927-4963, via faksnr. 941-927-4467 eller på e-post til adressen info@iwmf.com.

Informasjonen som presenteres her, er kun ment til opplæringsformål. Den er ikke ment som en erstatning for profesjonelle, medisinske råd. Pasienter bør bruke informasjonen i full forståelse med, og under veiledning av, en profesjonell medisinsk spesialist med erfaring i behandling av WM. Vi fraråder at pasienter bruker denne informasjonen uten å formidle dette til sin medisinske spesialist.

Copyright© The International Waldenstrom's Macroglobulinemia Foundation

januar 2022

Tilpasset fra nettsiden til www.chemocare.com, sponset av Cleveland Clinic, og BC Cancer Drug Manual® www.bccancer.bc.ca/health-professionals/clinical-resources/cancer-drug-manual.